

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 12 月 23 日 (23.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/110972 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 51/06, 53/128,
231/06, 233/05, 309/73 // C07M 7:00

郡 三国町山岸テクノポート一丁目 5 番 2 号 小野薬品工業株式会社内 Fukui (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008387

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 1 4 番 6 号 セルバ人形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 9 日 (09.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-164485 2003 年 6 月 10 日 (10.06.2003) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

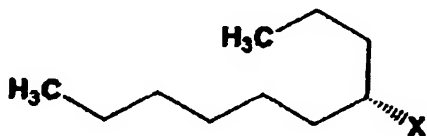
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 濱田 康正 (HAMADA, Yasumasa) [JP/JP]; 〒264-0021 千葉県千葉市若葉区若松町 2 0 7 2 番地 5 0 Chiba (JP). 長谷川 知之 (HASEGAWA, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5 番 2 号 小野薬品工業株式会社内 Fukui (JP). 松井 敏明 (MATSUI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5 番 2 号 小野薬品工業株式会社内 Fukui (JP). 笠松 栄史 (KASAMATSU, Eiji) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県坂井

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING (2R)-2-PROPYLOCTANOIC ACID AND INTERMEDIATE THEREFOR

(54) 発明の名称: (2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法、その中間体



(I)

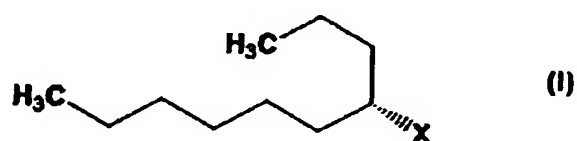
optionally protected hydroxy), subjecting the compound to a reaction for increasing the number of carbon atoms by 1 to convert it into (2R)-2-propyloctanamide, recrystallizing the amide, and then hydrolyzing it. Thus, (2R)-2-propyloctanoic acid can be efficiently obtained without involving a dangerous reaction through a smaller number of steps than in conventional processes.

(57) Abstract: A process for producing (2R)-2-propyloctanoic acid which comprises subjecting (2R)-2-hexyloxirane to a ring-opening reaction with carbon number increase by 2, subsequently subjecting the reaction product to a hydroxy-protecting reaction to convert it into a compound represented by the formula (I): (I) (wherein X represents



(57) 要約:

(2R) - 2 - ヘキシルオキシランを 2 炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付し式 (I)



(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。)で示される化合物へと変換し、さらに 1 炭素増炭反応に付して (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドへと変換した後再結晶を行ない、これを加水分解する (2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法に関する。本発明の方法によれば、従来法よりも少ない工程数で、危険反応を伴わずに効率的に (2R) - 2 - プロピルオクタン酸を得ることができる。

明 細 書

(2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法、その中間体

5 技術分野

本発明は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の予防および治療剤として有用な (2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法、その製造中間体およびその精製方法に関する。

10 背景技術

ラセミ体の 2 - プロピルオクタン酸は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の予防および治療剤として知られている (例えば、WO99/58513 号参照)。その後の研究の結果、R 体の 2 - プロピルオクタン酸が特に強い活性を示すことが明らかになり、そのため R 体を効率よく得る方法について

15 種々検討が行われている。

(2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法としては、例えば、(1) 不斉補助基としてカンファースルタムを用いる方法、(2) 不斉補助基として L - プロリノールを用いる方法、(3) ラセミ体の 2 - (2 - プロピニル) オクタン酸を光学分割後、還元する方法が知られている (欧州特許出願公開 20 第 1078921 号明細書、特開平 8-295648 号公報、特開平 8-291106 号公報参照)。

また、(2 R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造に用いられる中間体の一つである光学活性な 4 - アルカノール類の合成方法として光学活性なアルキルオキシランとハロゲン化エチルマグネシウムとを反応させる方法が開示されている (特開平 1-275541 号公報参照)。

25

発明の開示

(2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造中間体の従来の製造方法は、工程数が多く、また危険反応を伴うことから、最終目的物の医薬品を工業的に生産する上で効率的な方法であるとは言い難い。

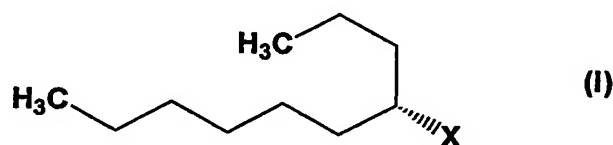
したがって、本発明の課題は、従来よりも少ない工程数で、危険反応を伴わずに、効率的に (2R) - 2 - プロピルオクタン酸を得ることのできる工業生産に適した製造方法を提供することにある。

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、(2R) - 2 - ヘキシルオキシランから、3工程で、結晶性がよく精製性に優れた (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドを経由することにより、高い光学純度 (99%ee 以上) の (2R) - 2 - プロピルオクタン酸を得ることに成功し、本発明を完成した。

また、本発明の (2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法に有用な中間体化合物である (2R) - 2 - プロピルオクタンアミド、(1S) - 1 - プロピルヘプチル p - トルエンスルホナートおよび (1S) - 1 - プロピルヘプチル 4 - メタンスルホナートは新規化合物である。

すなわち、本発明は、

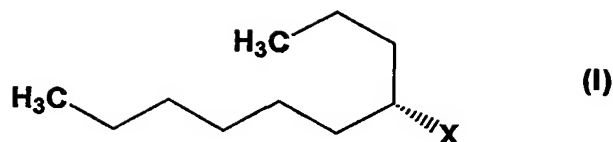
1. (2R) - 2 - ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより式 (I)



(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。) で示される化合物へと変換し、さらにこれを1炭素増炭反応に付して (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドへと変換後、再結晶を行ない、さらにこれを加水分解することを特徴とする (2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法、

2. (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする (2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法、

3. 式 (I)



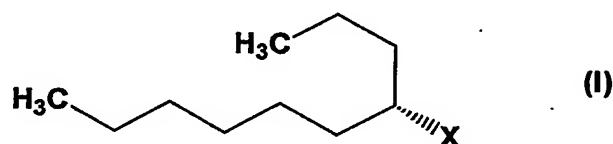
(式中、Xは前記1と同じ意味を表す。)で示される化合物を1炭素増炭反応に付すことを特徴とする(2R)-2-プロピルオクタンアミドの製造方法、

5

4. (2R)-2-プロピルオクタンアミド、

5. 実質的に純粋な(2R)-2-プロピルオクタンアミド、

6. 式 (I)

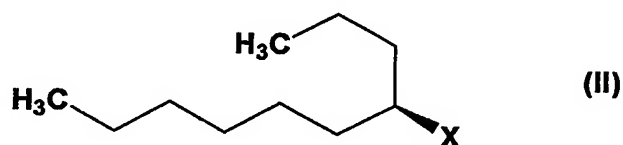


10 (式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。)で示される化合物、

7. Xがp-トルエンスルホンイルオキシ基またはメタンスルホンイルオキシ基である前記6記載の化合物、

8. (2S)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする(2S)-2-プロピルオクタン酸の製造方法、

15 9. 式 (II)

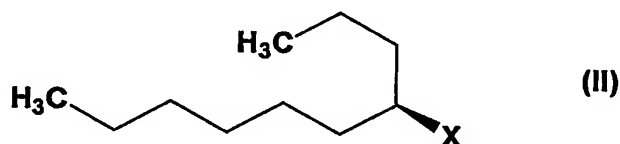


(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す)で示される化合物を1炭素増炭反応に付すことを特徴とする(2S)-2-プロピルオクタンアミドの製造方法、

20 10. (2S)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次

いで水酸基を保護反応に付すことにより式(II)で示される化合物へと変換し、さらにこれを1炭素増炭反応に付して(2S)-2-プロピルオクタンアミドへと変換後、再結晶を行ない、さらにこれを加水分解することを特徴とする(2S)-2-プロピルオクタン酸の製造方法、

- 5 11. (2S)-2-プロピルオクタンアミド、
12. 実質的に純粋な(2S)-2-プロピルオクタンアミド、
13. 式(II)



(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す)で示される化合物、

- 10 14. Xがp-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である前記13記載の化合物、および
15. それらの製造方法等に関する。

本明細書中、「高純度」とは化学的純度と光学純度が共に高いことを表わす。

- 15 本明細書中、「実質的に純粋な」とは、化学的純度が95%以上で、かつ光学純度が95%ee以上であることを表わす。

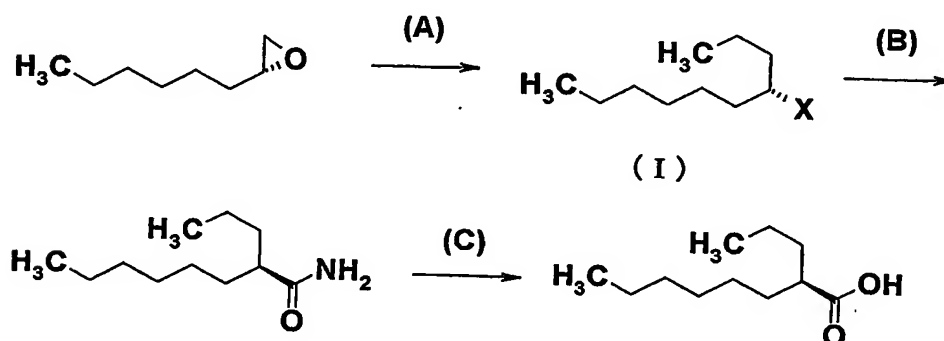
本発明の製造方法で使用する式(I)の化合物中、Xで示される「保護されていてもよい水酸基」とは、「脱離能を有する保護基で保護された水酸基」を意味する。「脱離能を有する保護基で保護された水酸基」としては、例え

- 20 ば、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ジフェニルホスホノキシ基、ジエチルホスホノキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基、p-プロモベンゼンスルホニルオキシ基、

p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基であり、より好ましくは、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基である。

本発明の方法は、下記の反応工程式 (A) ~ (C) に従って行われる。工程 (A) は (2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、
 10 次いで水酸基を保護反応に付すことによる式 (I) で示される化合物への変換反応であり、工程 (B) は、式 (I) で示される化合物を1炭素増炭反応に付し、次いでこれを加水分解することによる (2R)-2-プロピルオクタンアミドへの変換反応であり、工程 (C) は、(2R)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解し、(2R)-2-プロピルオクタン酸を得る反応
 15 である。

反応工程式



以下、各工程について詳述する。

工程 (A) :

(2R)-2-ヘキシルオキシランから式 (I) で示される化合物への変

換反応は、(2 R) - 2 - ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより行われる。

この2炭素増炭開環反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはこれらの2種以上の任意の比率の混合溶媒等）中、金属触媒（例えば、シアン化銅、塩化銅、ヨウ化銅、臭化銅、塩化リチウム、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化チタン等）の存在下または非存在下にエチル基を有する有機金属試薬（例えば、塩化エチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、ジエチルマグネシウム、エチルリチウム、二塩化エチルアルミニウム、塩化ジエチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、エチルトリメチルシラン、トリエチルマンガンリチウム、塩化エチル亜鉛、ジエチル亜鉛、テトラエチルスズ、塩化トリエチルスズ、臭化トリエチルスズ、二塩化ジエチルスズ、二臭化ジエチルスズ、三塩化エチルスズ、トリエチルボラン、またはこれらと上記の金属触媒を任意の割合で混合した試薬等）を-78〜20℃で反応させることにより行われる。

水酸基の保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ヘキサメチルホス

- ホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはこれらの任意の比率の混合溶媒等) を用いるかもしくは無溶媒中で、塩
- 5 基 [アルキルアミン (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン等)、芳香族アミン (例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ルチジン、コリジン等)、またはこれらのアミンの混合物等、またはアルカリ金属の水素化物 (例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)] の存在下もしくは非存在下、スル
- 10 ホニルクロリド (例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、クロロメタンスルホニルクロリド、トリクロロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、ナフタレンスルホニルクロリド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、m-ニトロベンゼン
- 15 スルホニルクロリド、o-ニトロベンゼンスルホニルクロリド等)、ホスホリルクロリド (例えば、ジフェニルホスホリルクロリド、ジエチルホスホリルクロリド等) または、酸無水物 (例えば、トリフルオロ酢酸無水物等) を加え、-78~50℃で反応させることにより行われる。

- 工程 (A) の (2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に
- 20 付し、次いで水酸基を保護反応に付す式 (I) で示される化合物への変換反応は、中間体として生成する (4S)-デカン-4-オールを単離せずに反応系内で水酸基を保護反応に付す1段階 (ワンポット) で行ってもよいし、中間体を単離し水酸基を保護反応に付す2段階で行ってもよいが、1段階 (ワンポット) で行うことが好ましい。

- 25 工程 (A) をワンポットで行う方法は、(2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付した後、生成する (4S)-デカン-4-オー

- ルを単離せずに水酸基の保護反応に付すことにより行われる。すなわち、
 (2R) - 2 - ヘキシルオキシランに有機溶媒中、金属触媒の存在下または非存在下にエチル基を有する有機金属試薬を $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$ で反応させ、続いてこの反応系内で水酸基の保護反応を行う。水酸基の保護反応は反応混合物に塩基の存在下もしくは非存在下、スルホニルクロリド、ホスホリルクロリドまたは酸無水物を加え、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行われる。

- 工程 (A) の (2R) - 2 - ヘキシルオキシランを 2 炭素増炭開環反応による (4S) - デカン - 4 - オールへの変換反応では、有機溶媒としてテトラヒドロフランを用いることが好ましい。また、金属触媒である塩化銅と共に有機金属試薬として塩化エチルマグネシウムを用いることが好ましい。

式 (I) で示される化合物としては、(1S) - 1 - プロピルヘプチル p - トルエンスルホナートおよび (1S) - 1 - プロピルヘプチル メタンスルホナートが好ましい。

- 15 工程 (A) で、(4S) - デカン - 4 - オールから式 (I) 中の X が p - トルエンスルホニルオキシ基を表す (1S) - 1 - プロピルヘプチル p - トルエンスルホナートへの変換反応では、有機溶媒を用いずに (無溶媒で)、スルホニルクロリドとして p - トルエンスルホニルクロリドを用い、塩基としてピリジンを用いることが好ましい。
- 20 工程 (A) で、(4S) - デカン - 4 - オールから式 (I) 中の X がメタンスルホニルオキシ基を表す (1S) - 1 - プロピルヘプチル メタンスルホナートへの変換反応では、有機溶媒としてテトラヒドロフラン、スルホニルクロリドとしてメタンスルホニルクロリドを用い、塩基としてトリエチルアミンと 4 - ジメチルアミノピリジンを併用することが好ましい。
- 25 工程 (B) :

工程 (A) で得られた式 (I) で示される化合物から (2R) - 2 - プロ

ピロオクタンアミドへの変換反応は、式 (I) で示される化合物を 1 炭素増炭反応に付し、次いでこれを加水分解することにより行われる。

1 炭素増炭反応としては、例えばシアン化反応が挙げられる。シアン化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、2-メ
5 トキシエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、アセトン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-
10 テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはそれらの任意の比率の混合溶媒等）中、シアン化試薬（例えば、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化リチウム、シアン化カルシウム、シアン化トリメチルシリル、シアン化ジエチルアルミニウム、t-ブチルシアニド、アセトンシアノヒドリン等）と 20~80℃にて反応させることにより行われる。

加水分解反応も公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフ
15 ラン、2-メトキシエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、アセトン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-
20 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはそれらの任意の比率の混合溶媒等）中または無溶媒で、過酸（例えば、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシド、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸等またはそれらの水溶液等）を、0~50℃で反応させることにより行われる。

工程 (B) で示される式 (I) の化合物を 1 炭素増炭反応に付し (2R)-2-プロピルオクタンニトリルとし、さらにこれを加水分解して (2R)-2-プロピルヘプタンアミドへ変換する反応は、中間体として生成する
25 (2R)-2-プロピルオクタンニトリルを単離せずに反応系内で加水分解

反応に付す1段階（ワンポット）で行ってもよいし、中間体を単離し加水分解反応に付す2段階で行ってもよいが、1段階（ワンポット）法が好ましい。

上記の工程（B）をワンポットで行う方法は、式（I）で示される化合物をシアン化反応に付した後、生成する（2R）-2-プロピルオクタンニトリルを単離せずに加水分解反応に付すことにより行われる。すなわち、式（I）で示される化合物を有機溶媒中、シアン化試薬と20～80℃にて反応させ、続いて反応系内に過酸を加えて、0～50℃の温度で加水分解反応を行う。

工程（B）において、（1S）-1-プロピルヘプチル p-トルエンシルホナートを1炭素増炭反応に付し（2R）-2-プロピルオクタンニトリルへと変換するシアン化反応では、有機溶媒としてジメチルスルホキシド、シアン化試薬としてシアン化ナトリウムを用いることが好ましい。

工程（B）において、（1S）-1-プロピルヘプチル メタンスルホナートを1炭素増炭反応に付し（2R）-2-プロピルオクタンニトリルへと変換するシアン化反応では、有機溶媒としてジメチルスルホキシド、シアン化試薬としてシアン化リチウムを用いることが好ましい。

工程（B）において、（2R）-2-プロピルオクタンニトリルを加水分解し、（2R）-2-プロピルオクタンアミドへと変換する反応では、有機溶媒としてジメチルスルホキシド、過酸として35%過酸化水素水を用いることが好ましい。

工程（B）の変換反応の際、高純度の（2R）-2-プロピルオクタンアミドを得るために必要であれば、再結晶を行ない精製することができる。再結晶溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトニトリル、アセトン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、n-ヘプタン、炭酸ジエチル、t-ブチルメチルエーテル、酢酸また

はこれらの2種以上の任意の比率の混合溶媒等が挙げられるが、好ましくは、水-アセトニトリルの混合溶媒である。

工程 (C) :

- (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドから (2R) - 2 - プロピルオクタン酸への変換反応は、(2R) - 2 - プロピルオクタンアミドを加水分解反応に付すことにより行われる。この加水分解反応は公知であり、例えば、酸〔鉱酸 (例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、またはこれらの混合物等)、有機酸 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、シユウ酸、クエン酸またはこれらの混合物等)、またはこれらの混合物等、またはこれらの水溶液等〕を用いて 20 ~ 160 °C にて反応させて得られる。





- 工程 (C) の (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドを加水分解し、(2R) - 2 - プロピルオクタン酸への変換反応では、酸として 6 mol / L 塩酸と酢酸の混合物を用いることが好ましい。

- その他、上記の反応工程式において、例えば、工程 (A) 中、有機金属試薬として不飽和有機金属試薬 (例えば、塩化ビニルマグネシウム、臭化ビニルマグネシウム、塩化エチニルマグネシウム、臭化エチニルマグネシウム等) を用いて 2 炭素増炭反応に付し、生成した (4R) - 1 - デセン - 4 - オールまたは (4R) - 1 - デシン - 4 - オールを工程 (B) および工程 (C) の反応に付し、得られた (2R) - (2 - プロペニル) オクタン酸または (2R) - (2 - プロピニル) オクタン酸を WO99/58513 号または WO00/48982 号に記載の方法により還元し、高純度の (2R) - 2 - プロピルオクタン酸を得ることもできる。

- また、当業者にとって明らかなように、本発明において、(2R) - 2 - ヘキシルオキシランの代わりに (2S) - 2 - ヘキシルオキシランを出発原

料として用いることにより、高純度の(2S)-2-プロピルオクタン酸を製造することもできる。

- 本発明で得られる中間体および生成物は、公知の単離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、蒸留、減圧蒸留、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

- 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように、記号  は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表し、 は紙面の手前側(すなわち β -配置)に結合していることを表し、 は α -配置、 β -配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表し、 は、 α -配置と β -配置の任意の比率の混合物であることを表す。

発明の効果

- 本発明は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の予防および／または治療用医薬品として有用な、光学純度の高い(2R)-2-プロピルオクタン酸を、(2R)-2-ヘキシルオキシランから、結晶性の(2R)-2-プロピルオクタンアミドを経由し、加水分解することにより得る方法を提供したものである。本発明の方法は、従来法に比べて少ない工程数で、危険反応を伴わずに、効率的に(2R)-2-プロピルオクタン酸を得ることのできる工業的生産に適した方法である。

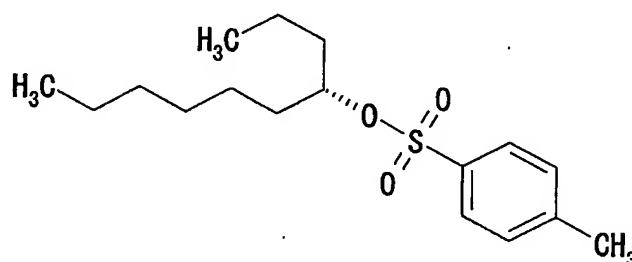
発明を実施するための最良の形態

- 以下に実施例を挙げて本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下に示す実施例においてNMRの測定溶媒は、すべて重クロロホルムである。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内

の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

実施例 1 : (1 S) - 1 - プロピルヘプチル p - トルエンスルホナートの製造



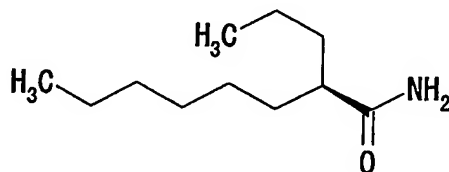
5

アルゴン雰囲気下、塩化銅 (15.8mg) のテトラヒドロフラン (2.21mL) 溶液に、 -20°C で (2R) - 2 - ヘキシルオキシラン (1.22mL, 100% ee) を滴下した後、2.11mol/L 塩化エチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (4.55mL) を滴下した。反応混合物を -20°C で 1.5 時間攪拌後、p - トルエンスルホニルクロリド (1.83g) のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、さらに 1.5 時間攪拌した。その後、 0°C まで昇温し 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水およびピリジンを加え 0°C で 40 分攪拌後、酢酸エチルを加え、10% 硫酸 (×2回)、水および飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮することにより、下記の物性値を有する標題化合物 (2.27g) を得た。

15 TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

NMR : δ 0.82-0.87 (m, 6H), 1.10-1.35 (m, 10H), 1.49-1.64 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.4Hz)。

実施例 2 : (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドの製造



20

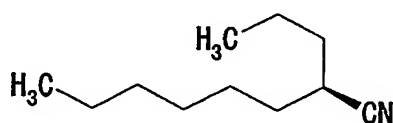
アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物 (1.5 g) のジメチルスルホキシド (9.6 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (470 mg) を加え、40℃で10時間撹拌した。反応混合物を水浴で冷却した後に、35%過酸化水素水 (0.42 mL) を滴下し、次いで炭酸カリウム (78.8 mg) を加えた後、40℃で撹拌した。40℃にて撹拌開始後、1.5 時間後と6 時間後にさらに35%過酸化水素水 (0.42 mL) を滴下し、40℃で撹拌した。続いて0℃で飽和亜硫酸ナトリウム水溶液および水を加え、結晶を析出させた。結晶をろ取し、水およびアセトニトリル：水＝1：1の混合溶媒で順次洗浄し、下記の物性値を有する標題化合物を得た (352 mg)。

10 TLC : R_f 0.24 (ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) ;
NMR : δ 0.84-0.94 (m, 6H), 1.26-1.64 (m, 14H), 2.04-2.15 (m, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.59 (bs, 1H) ;

光学純度：99.5%ee (HPLCにより確認、(2R)－2－ヘキシルオキシランより)。

15

実施例3：(2R)－2－プロピルオクタンニトリルの製造



アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物 (2.44 g, 100%ee の(4S)－デカン－4－オールより調製) のジメチルスルホキシド (14 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (688 mg) を加え、40℃で10時間撹拌した。反応液にヘプタン：酢酸エチル＝1：9の混合溶媒を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝50：1) で精製することにより、下記の物性値を有する標題化合物 (815 mg) を得た。

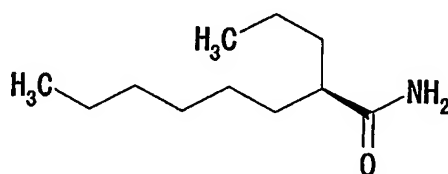
TLC : R_f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

NMR : δ 0.89 (t, 3H, J=6.8Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.12-1.70 (m, 14H), 2.50 (m, 1H) ;

光学純度 : 98.5%ee (HPLCにより確認)。

5

実施例4 : (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドの製造

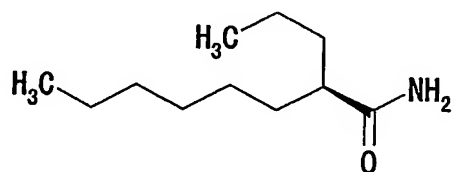


実施例3で製造した化合物 (156mg, 98.5%ee) のジメチルスルホキシド (1.95mL) 溶液を水浴で冷却し、35%過酸化水素水 (0.23mL) を
 10 滴下した後、炭酸カリウム (25.7mg) を加えた。反応混合物を40℃で3時間攪拌した後、0℃で飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (1mL) および水 (2mL) を加え結晶を析出させた。結晶をろ取し、ヘプタンおよび水で洗浄し、
 標題化合物 (172mg) を得た。

光学純度 : 98.9%ee (HPLCにより確認)。

15

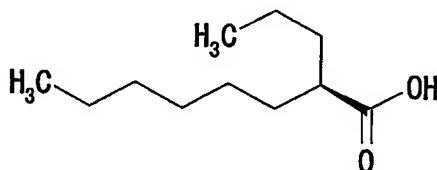
実施例5 : (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドの再結晶



光学純度が96.0%eeである実施例4で製造した化合物 (500mg) をアセトニトリル (4.5mL) および水 (5.5mL) に加熱溶解させ、放冷し、析
 20 出した結晶を濾取した。水で結晶を洗浄し、標題化合物 (430mg) を得た。

光学純度：99.5%ee（HPLCにより確認）。

実施例6：（2R）-2-プロピルオクタン酸の製造



- 5 実施例2または5で製造した化合物（70mg，99.5%ee）に酢酸（0.35 mL）および6mol/L塩酸（0.35mL）を加えた後、130℃で10時間攪拌した。反応混合物を放冷し、ヘプタンを加え、飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、下記の物性値を有する標題化合物（52.4 mg）を得た。

TLC：Rf 0.54（ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）；

NMR： δ 0.86-0.93 (m, 6H), 1.25-1.50 (m, 12H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.36 (m, 1H)；

- 15 光学純度：99.2%ee（フェナシルエステルへと誘導し、HPLCにより光学純度確認）。

実施例7：（2S）-2-プロピルオクタン酸の製造

- （2R）-2-ヘキシルオキシランの代わりに（2S）-2-ヘキシルオキシランを用いて実施例1→実施例2→実施例6と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC：Rf 0.54（ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）；

NMR： δ 0.86-0.93 (m, 6H), 1.25-1.50 (m, 12H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.36 (m, 1H)；

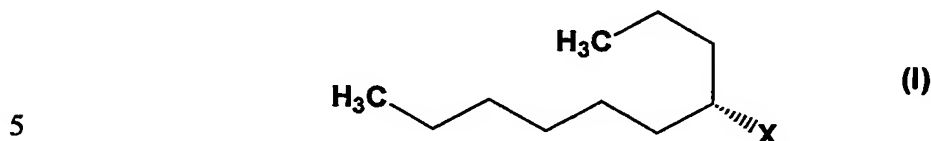
旋光度： $[\alpha]_D +5.19$ ($c=2.70$, クロロホルム)。

産業上の利用可能性

本発明は、(2R)－2－ヘキシルオキシランから、結晶性の(2R)－
5 2－プロピルオクタンアミドを経由し、加水分解することにより、アストロ
サイトの機能異常による神経変性疾患の予防および／または治療用医薬品
として有用な(2R)－2－プロピルオクタン酸を高い光学純度で得る方法
を提供したものである。本発明の製造方法は、従来法よりも少ない工程数で、
危険反応を伴わずに効率的に(2R)－2－プロピルオクタン酸を得ること
10 のできる工業生産に適した方法である。

請求の範囲

1. (2R) - 2 - ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより式 (I)

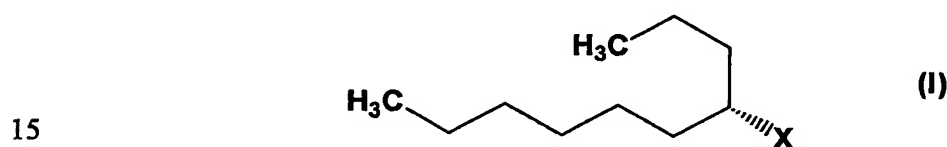


(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。) で示される化合物へと変換し、さらにこれを1炭素増炭反応に付して(2R) - 2 - プロピルオクタンアミドへと変換後、再結晶を行ない、さらにこれを加水分解することを特徴とする(2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法。

10

2. (2R) - 2 - プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする(2R) - 2 - プロピルオクタン酸の製造方法。

3. 式 (I)

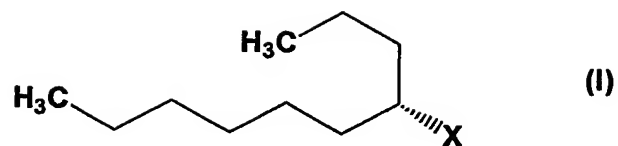


(式中、Xは請求の範囲1と同じ意味を表す。) で示される化合物を1炭素増炭反応に付すことを特徴とする(2R) - 2 - プロピルオクタンアミドの製造方法。

- 20 4. (2R) - 2 - プロピルオクタンアミド。

5. 実質的に純粋な(2R) - 2 - プロピルオクタンアミド。

6. 式 (I)



(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。) で示される化合物。

5

7. Xがp-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である請求の範囲6記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 7-316092 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 1995 (05.12.95), Claims; Par. No. [0018]; page 41, example 7(33); page 42, example 8(3)	2, 4, 5
Y A	WO 99/58513 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 November, 1999 (18.11.99), Page 1; Claims	2, 4, 5 1, 3
X	JP 1-275541 A (Japan Energy Corp.), 06 November, 1989 (06.11.89), Claims; examples 1, 2	6, 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 August, 2004 (09.08.04)

Date of mailing of the international search report
24 August, 2004 (24.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2004/008387

JP 7-316092 A

1995.12.05

EP 632008 A1
CA 2124784 A
TW 248552 A
CN 1100408 A
JP 9-118644 A
DE 69408373 E
ES 2113574 T3
JP 10-204023 A
JP 10-324626 A
KR 225299 B1
US 6201021 B1
KR 253725 B1
CN 1322524 A
US 2003/0096802 A1

WO 99/58513 A1

1999.11.18

AU 9936303 A
BR 9910399 A
EP 1078921 A1
NO 200005660 A
KR 2001043514 A
MX 2000011021 A1
CN 1309652 A
US 6333415 B1
HU 200102401 A2
US 2002/0028947 A1
ZA 200006439 A
NZ 508100 A
DE 69906275 E
TW 509672 A
ES 2195564 T3

JP 1-275541 A

1989.11.06

(Family: none)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 7-316092 A (小野薬品工業株式会社) 1995. 12. 05 特許請求の範囲, [0018], 第41頁実施例7(33), 第42頁実施例8(3)	2, 4, 5
Y A	WO 99/58513 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999. 11. 18 第1頁, 特許請求の範囲	2, 4, 5 1, 3
X	JP 1-275541 A (日本鉱業株式会社) 1989. 11. 06 特許請求の範囲, 実施例1, 2	6, 7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 08. 2004

国際調査報告の発送日

24. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

JP 7-316092 A	1995.12.05	EP 632008 A1 CA 2124784 A TW 248552 A CN 1100408 A JP 9-118644 A DE 69408373 E ES 2113574 T3 JP 10-204023 A JP 10-324626 A KR 225299 B1 US 6201021 B1 KR 253725 B1 CN 1322524 A US 2003/0096802 A1
WO 99/58513 A1	1999.11.18	AU 9936303 A BR 9910399 A EP 1078921 A1 NO 200005660 A KR 2001043514 A MX 2000011021 A1 CN 1309652 A US 6333415 B1 HU 200102401 A2 US 2002/0028947 A1 ZA 200006439 A NZ 508100 A DE 69906275 E TW 509672 A ES 2195564 T3
JP 1-275541 A	1989.11.06	ファミリーなし